



TITLE:

進行性腎癌に対する
LAK(Lymphokine-Activated Killer)療法 : 動注療法の臨床成績とLAK細胞
活性に関する基礎的検討

AUTHOR(S):

早川, 正道

CITATION:

早川, 正道. 進行性腎癌に対するLAK(Lymphokine-Activated Killer)療法 : 動注療法の臨床成績とLAK細胞活性に関する基礎的検討. 泌尿器科紀要 1992, 38(11): 1311-1318

ISSUE DATE:

1992-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117692>

RIGHT:

進行性腎癌に対する LAK (Lymphokine-Activated Killer) 療法

—動注療法の臨床成績と LAK 細胞活性に関する基礎的検討—

琉球大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 大澤 炯教授)

早 川 正 道

LYMPHOKINE-ACTIVATED KILLER (LAK) THERAPY FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: CLINICAL STUDY ON ARTERIAL LAK THERAPY AND EXPERIMENTAL STUDY ON LAK CELL ACTIVITY

Masamichi Hayakawa

From the Department of Urology, School of Medicine, University of the Ryukyus

Experimental and clinical studies were conducted on lymphokine-activated killer (LAK) cell therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC). The traffic assay using radiolabeled LAK cells indicated short-term but appreciable accumulation of LAK cells in the tumor site when transarterially infused. By contrast, systemically infused LAK cells were localized not to the tumor tissue but to the lung. Therefore, we began treatment of the patients with extrapulmonary metastases by means of regional arterial administration of LAK cells and those who had pulmonary metastases by a systemic LAK therapy. Regimen of Interleukin-2 (IL-2) administration was bolus infusion of 5×10^6 U IL-2 twice daily. Frequency of LAK cell administration varied from one to three times a week depending upon the patient's condition. Eight out of 16 metastases, such as bone, muscle, and lymph node metastases, in 9 patients treated by arterial LAK therapy showed regression. Side effects during LAK therapy were not serious. Past history of having chemotherapy was an unfavorable factor that could reduce the sensitivity to LAK therapy.

Our laboratory study showed the production of Interferon (IFN)-gamma and Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha by LAK cells when preincubated with RCC cells, which may indicate the mechanism of LAK cell-mediated antitumor activity in vivo. The study also showed that LAK cells as well as monocytes preincubated with the supernatant of LAK cells damaged normal endothelial cells in vitro, which suggested the possibility that LAK therapy risks increasing the frequency of brain metastasis by damaging the blood-brain barrier. Preincubation of RCC cells with IFN for a certain period reduced sensitivity of the cells to cytotoxicity by LAK cells in vitro. The optimum indication of regional arterial infusion therapy with LAK cells for advanced RCC was discussed.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1311-1318, 1992)

Key words: LAK therapy, Arterial administration, Advanced renal cell carcinoma, Cytokine production

緒 言

lymphokine-activated killer (LAK) と interleukin-2 (IL-2) を用いた養子免疫療法は Rosenberg ら¹⁾の報告以来, いくつかの癌治療の中心的施設で試みられてきた。しかし多くの問題点が指摘され, 比較

的有効とされる腎癌に対しても有効な治療法として確立する段階に至っていない。例えばその投与方法も施設により異なり, その近接効果も一定しない現状である。今回, LAK 療法の副作用を減らし, 効果をあげるためにわれわれが行っている LAK 動注療法とその臨床効果にふれ, あわせて LAK 療法の効果発現

に関与する因子と、この療法の副作用についても自験例と文献の考察を加えて検討し報告する。最後に転移性腎癌の治療における LAK 療法の位置付けを筆者なりに試みる。

方 法

- (1) ラット腎癌モデル作成：Lewis 雄ラットの腎の自然発癌 RB-2 腫瘍（ボストン大学メディカルセンター、Dr. R.K. Babayan から寄贈）を、1 mm 角で同系ラットの腎実質に移植し、腎癌ラットを作成した。
 - (2) LAK の誘導：ラットの LAK は、脾細胞を分離後 $10^6/\text{ml}$ に調節し、 10^3 IU の rIL-2 (Hoffman larsche, New Jersey) とともに一定期間培養し誘導した。ヒト LAK は、血漿分離装置 (IBM 2997) を用いてえた buffy coat から、Ficoll hypaque 比重遠心法で末梢血リンパ球 (PBL) を分離し、これを 5×10^2 単位の rIL-2 (塩野義製薬) とともに 4～5 日間培養して誘導した。なお、ラット脾細胞の培養用メディアウムは、10% 牛胎児血清、0.29 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の L-グルタミンそして、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のゲンタマイシンを含む RPMI 1640 である。またヒト LAK の培養には 2% AB 血清の他、L-グルタミン、HEPES、ペニシリン、ストレプトマイシンを含む RPMI 1640 を用いた。
 - (3) LAK の標識： $10^7/\text{ml}$ のラット LAK に 400 μCi ^{51}Cr を加えて 2 時間培養後、メディアウムで 4 回洗浄した。ヒト LAK は $1.3 \times 10^6/\text{PBS}$ 50 ml に調節し、552 μCi ^{111}In -オキシン (Oxin) とともに 30 分間培養して標識した。その後自己血漿で 2 回洗浄し、LAK 動注用メディアウムに溶解して 6×10^6 個 (273 μCi) を動注した。なお ^{111}In -Oxin は塩化インジウム ($^{111}\text{In-Cl}_3$) から誘導したが、その方法は Scheffel ら²⁾の方法に準じた。
 - (4) 細胞傷害能の測定：腫瘍細胞や正常血管内皮細胞を ^{51}Cr で標識してこれを標的細胞 (TC) とし、LAK またはヒト単球 (Mφ) を作動細胞 (EC) とし、両者を一定時間培養して、次式に準じて EC の細胞傷害活性を測定した。
- Cytotoxicity (%)
- $$= \frac{\text{実験}^{51}\text{Cr 放出 (cpm)} - \text{自然}^{51}\text{Cr 放出 (cpm)}}{\text{最大}^{51}\text{Cr 放出 (cpm)} - \text{自然}^{51}\text{Cr 放出 (cpm)}} \times 100$$
- なお最大 ^{51}Cr 放出は標識 TC を 2% Trion-X で溶解した際の ^{51}Cr 放出量である。
- (5) サイトカインの定量：EC と TC を 2 : 1 の割合で一定時間培養した際の培養上澄、あるいは患者の

血清を検体として、その interferon (IFN)- γ と Tumor Necrosis Factor (TNF)- α の力価を測定した。TC として、ヒト腎腺癌培養細胞 Caki-1³⁾ あるいは自己腫瘍細胞を用いた。IFN- γ の力価は、ヒト IFN- γ とこれに対する抗体で感作したヒツジ血球との凝集反応に基づいた逆受身赤血球凝集反応キット (ミドリ十字) を用いて測定された。TNF- α は抗 TNF- α 抗体を用いた Elisa 法 (大塚製薬) で測定した。

- (6) 血管内皮細胞の分離：帝王切開時に臍帯を採取し、その中の静脈に生食水を加えて血液成分を除去した。ついで静脈内に 125 ng/ml collagenase 溶液を 37°C で 15 分間作用させた。血管壁から剝離した細胞は遠心にて回収し、牛胎児血清 (Gibco) 20% を含む RPMI 1640 に浮遊させ、CO₂ インキュベーター内 37°C で静置培養した⁴⁾。
- (7) LAK 療法：LAK 開始数日前より rIL-2、 5×10^5 IU を朝夕 2 回、連日 6 日間、点滴静注を開始した。動注法では、直視下に、あるいは Seldinger 法により経皮的にカテーテルを転移巣の支配血管に挿入した。週 1～3 回の頻度で PBL を分離し、LAK を遊導した。LAK は、Rosenberg ら¹⁾の療法に準じて、5% ヒト血清アルブミン含有 0.9% 食塩水に 75,000 IU の IL-2 を加えた治療用メディアウムに溶解した。 10^6 個前後の LAK の溶解液 (50～200 ml) を週 1～3 回投与した。投与経路として、肺転移を中心とした 9 症例に対して静注で LAK を投与し、骨や軟部組織の転移巣を中心とした 9 例の 16 転移巣には動注で投与した。LAK 療法開始 2 カ月以降に画像診断による効果判定を行った。そして minor response 以上を regression (R) とあらわした。

結 果

- 1) LAK の腫瘍内分布：腎癌ラットを腹部大動脈注入群 (IA) と尾静脈内注入群 (IV) に分け、 ^{51}Cr で標識した LAK を注入して、経時的に腫瘍組織内放射能活性と組織重量を測定した (Fig. 1)。注入 2 と 6 時間後では、動注群の方が、静注群にくらべ、g 単位あたりの腫瘍の放射能が強かった。しかし 16 時間後には両群間にほとんど差異が見られなかった。ついで臨床的にも LAK 分布を検討した。左胸壁と肋骨に転移した RCC が肺に著しく進展している症例に対して、 ^{111}In で標識した LAK を鎖骨下動脈から注入した。その結果、注入後 30 分以内に取ったシンチグラフィでは、転移巣部もカウントが高く、LAK の一部が腫瘍部分に取り込まれることが判明した。しかし 2

時間後には肺や腫瘍部からほとんど LAK が wash out され、肺や脾臓に移行した (Fig. 2).

2) LAK 療法の臨床結果: LAK の投与期間は 2 ~ 8 週間であり, 2 カ月後に効果判定を行い, 少量 IL-2 投与下での臨床効果を Table 1 に示した. LAK の全額投与を行った 9 症例は肺転移巣がおもであったが有効例がなく, うち 7 例が 1 年以内に死亡した. 一方, 動注した症例では骨転移と筋肉転移がおもで全体の半分以上を占めるが, この 16 転移巣のうち 8 転移巣 (50%) に R がえられた. 1 年以内の死亡例は 3 例で, いずれも進行 (PD) か不変 (SD) であり, 最長生存例は 49 カ月の R 症例である. LAK の総投与数と臨床効果との間に関連を認めなかった. さらに副作用のう

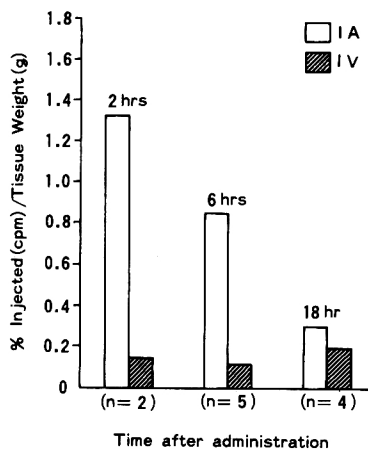


Fig. 1. Localization of radiolabeled-lymphocytes (LAK cells) in tumor tissues at each time after aortic injection.

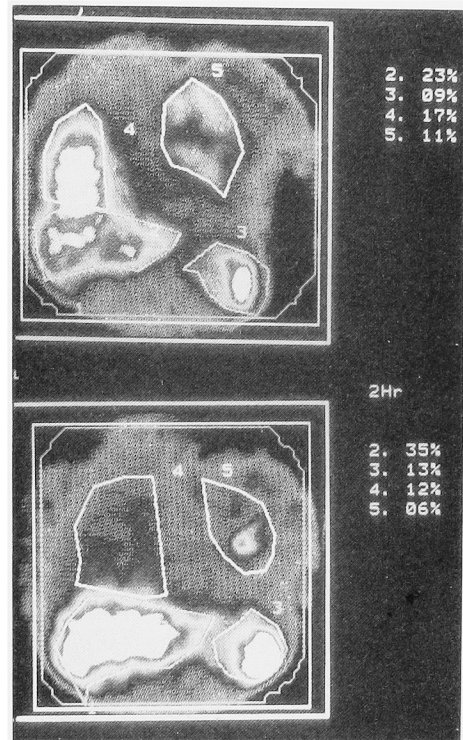


Fig. 2. Time kinetics of localization of Indium-labeled LAK cells in pulmonary metastatic site and several normal organs. Scintigrams were taken 0.5 hour (the upper figure) and 2 hours (the lower figure) after injection of the LAK cells. Numbers in this figure indicate as follows; 2. liver, 3. spleen, 4. contra-lateral lung, 5. metastatic site & ipsilateral lung.

Table 1. Clinical results of systemic or arterial administration of LAK cells on advanced renal cell carcinoma in association with systemic infusion of IL-2.

● IL-2 - Bolus systemic administration of low-dose IL-2 (5×10^6 U/day, 2x)

● LAK-

	Cases	Mets	Response	Outcome
I. Systemic infusion	9	Lu : 7 Bo : 2 Med : 2 Br : 2 Others : 5	R : 0* SD : 2 PD : 7	Died : 7 (< 1 year) Alive : 2 (2 & 3 mos)
II. Regional arterial infusion	9	Bo : 6 Mus : 2 Ly : 2 Others : 6	R : 8** SD : 5 PD : 3	Died : 3 (< 1 year) 2 (29 & 32 mos) Alive : 4 (4 ~ 49 mos)

Lu : lung, Bo : bone, Med : mediastinum
Br : brain, Mus : muscle, Ly : lymph node
R : regression
* : No. of patients
** : No. of metastases

ちヘモグロビン値が10g/dl以下となった症例が44%、血小板5万以下が22%に見られたが重篤なものはなかった。

少数例ながら、動注の治療効果から、効果の予知因子と予測される因子について検討した (Table 2)。前治療、特に化学療法を受けた患者3例の5転移巣のうち、4転移巣がSDとPDを示した。腎原発巣の組織型で clear cell subtype と診断された例が6例 (12転移巣)、mixed subtype が3例 (4転移巣) であったが、clear cell subtype の12転移巣のうち7転移巣にRが認められた。転移巣の病理学的検討がなされたのは9例中5例であり、2例に spindle cell type のRCCを認めた。その4転移中Rが2、PDが2であったが、Rはいずれも効果の持続が2カ月と短かった。

3) 基礎的検討

A: LAK のサイトカイン産生能-LAK を Caki-1 や自己腫瘍細胞と一定時間培養し、その培養上澄中のサイトカインを定量した (Table 3)。その結果、LAK と Caki-1 細胞を培養することにより、6時間目にすでに平均で 55 IU/ml の IFN- γ と 3,460 pg/ml の

Table 2. Factors influencing response in arterial LAK cell therapy.
R; regression, SD; stable disease, PD; progressive disease, Mets; metastases.

	Prior therapy			Tumor Cell Type				
	Chemotherapy	IFNs	None	Kidney		Mets		
				Clear	Mixed	Spindle	Mixed	Not examined
R (8)	1	2	5	7	1	2	1	5
SD (5)	2	1	2	3	2	0	3	2
PD (3)	3	1	0	2	1	2	1	0

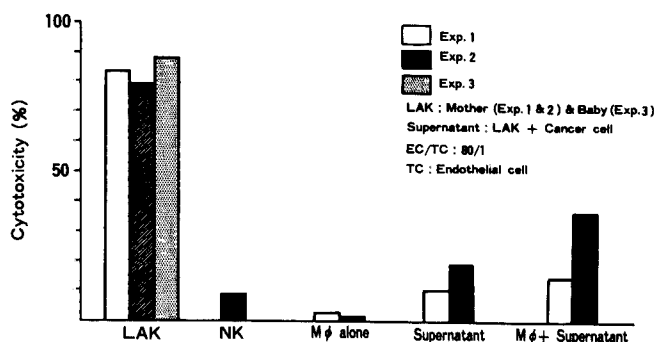


Fig. 3. Cytotoxicity of LAK cells or monocytes against normal endothelial cells. Autologous as well as allogeneic LAK cells lyse normal endothelial cells isolated from umbilical cord obtained by means of cesarean section.

Table 3. Cytokine-production by LAK cells cultured with target cells

	Target Cells/Time of Culture with LAK					
	Caki-1 Cells			Autotumor Cells		
	6 hrs	12	24	6 hrs	12	24
IFN-gamma (IU/ml)	55*	266	247 (n=7)	14	48	45 (n=5)
TNF-alpha (pg/ml)	3460	n.p	1968 (n=6)	90	55	44 (n=1)

n.p.: not performed

*: mean value

TNF- α が産生された。LAK を自己腫瘍細胞と培養した場合、両サイトカインの産生は Caki-1 細胞との培養結果に比較して低い、同様に6時間後にその産生が見られた。

B: LAK の正常血管内皮細胞に対する細胞傷害能—新生児臍帯から無菌的に分離した正常血管内皮細胞の初代培養細胞を TC とし、これを ^{51}Cr で標識して、母親 (同種) と新生児 (自己) の LAK を EC とし、EC と TC の比を80:1で細胞傷害活性を測定した。その結果両方の LAK とともに血管内皮細胞に対する強い障害能を示した (Fig. 3)。一方同種のモノサイト (M ϕ) は、血管内皮細胞を傷害しないが、M ϕ を前もって前記の LAK 培養上澄と24時間培養すると、内皮細胞に対する傷害能を示すようになった。しかしその活性は、LAK の活性よりはるかに低かった。

C: LAK 活性におよぼす IFN の効果—Caki-1 細胞をあらかじめ IFN- γ とともに培養したのちに、これを TC とし、LAK 活性を測定した。TC を IFN とともに1時間前処置した場合、LAK に対する TC の感受性は変化しないが、16時間前処置した場合、

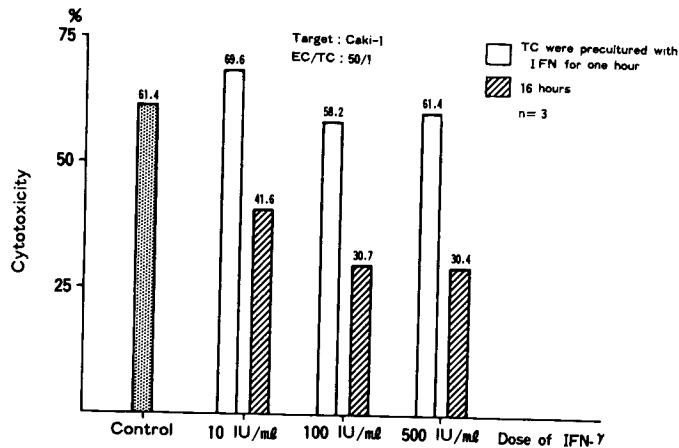


Fig. 4. Preculture of target cells with IFN and its suppressive effect on sensitivity of the cells to LAK-mediated cytotoxicity. Value is mean of % cytotoxicities assayed in 3 experiments.

Table 4. Reported clinical results of IL-2 or IL-2 plus systemic LAK administration for advanced renal cell carcinoma

Immunotherapy	Dose	Regimen	Pateints	Response (CR/PR)(%)
1) IL-2/LAK (Systemic)				
a) High-dose IL-2				
Rosenberg (1987)	10×10 ⁶ U/kg	bolus, 3 X/day	36	4/8 (33%)
Fisher (1988)	:	:	29	2/3 (17)
Clark (1990)	:	:	9	0 (0)
West (1987)	3×10 ⁶ U/m ²	continuous,	6	0/3 (50)
Koretz (1991)			11	0 (0)
b) Low-dose IL-2				
Eberlein (1988)	3×10 ⁶ U/kg	bolus, 3 X/day	10	0/3 (30)
Schoof (1988)	:	:	10	0/5 (50)
中野 (1991)	3×10 ⁶ U/body	bolus, 1~2X/day	14	0/3 (21)
早川 (1991)	5×10 ⁶ U/body	bolus, 2 X/day	9	0 (0)
2) IL-2 alone				
Rosenberg (1989)	10×10 ⁶ U/kg	bolus, 3 X/day	54	4/8 (22)
Koretz (1991)	3×10 ⁶ U/m ²	continuous,	12	0 (0)

TC の LAK に対する感受性が著しく低下した (Fig. 4). この LAK 活性の低下は 10 IU/ml の IFN- γ を用いた時にすでに見られており, 100 IU/ml を用いた場合は LAK 活性がほぼ 50 % も抑制された. なお IFN- α も用いて TC を前処置した場合も, IFN- γ の場合と同様に, TC の LAK に対する感受性が低下した.

考 察

腎癌の治療として, IL-2 が単独で,あるいは LAK や TIL と併用で用いられ, その効果が現在検討されている段階であり, いまだその評価は定まっていない. 腎癌に対する IL-2 の効果を自験例も含め Table 4 に整理した. systemic LAK 療法に関しては,

IL-2 を 2~300万単位/日以上用いる大量療法と, それ以下の少量投与に大別されるが, いずれにおいても有効率 (R+PR) はまちまちで, 0~50%と報告により著しく異なった結果となっている. しかし, CR は大量投与群にしか認められていない. ただし, IL-2 の大量を併用する LAK 療法には多くの副作用が報告されている (Table 5). 特に IL-2 投与により生じる water-leak syndrome に起因した体重の増加 (10 %以上) が30~60%の患者に, また低血圧や輸血を要する貧血が高頻度に認められている. 少数例ではあるが, LAK 療法中の死亡例も報告されている. しかし, IL-2 少量投与例では, われわれの例も含めて, 重篤な副作用は見られていない. その他現時点では議論の多いところではあるが, LAK 療法とその後の脳

Table 5. Toxicities and side effects of conventional LAK therapy

	Wt gain (>10%)	Hypotension	Dyspnea	Anemia	Thrombo- cytopenia	Death
Systemic high-dose						
IL-2 and LAK						
Rosenberg (B)*	31%	70%	18%	87%	46%	1%
Clark (B)	63	81	11	100	33	4
~ (C)	61	59	5	64	19	0
Systemic low-dose						
IL-2 and LAK						
Eberlein (B)	17%	—	3%	17%	—	0
Thompson (C)	0	—	—	18	0	0
Our case (B)	0	0	0	44	22	0

*(B) : bolus infusion, ** (C) : continuous

転移出現との関連が示唆されており、Wang⁹⁾ は 23%，中野¹⁰⁾ は 29% の患者に LAK 療法後に脳転移を認めたと報告し、その発生率が従来の腎癌患者に一般的に見られる脳転移の発生率にくらべて有意に高い、と注意を喚起している。細血管透過性の変化として、猫を使った実験で、Ellison ら¹¹⁾ は、IL-2 の投与により脳血管関門の障害が見られたと報告している。われわれの実験でも、LAK が血管内皮細胞を *in vitro* で直接的に障害することが示されている。さらに LAK と腫瘍細胞との培養上澄も、Mφ を刺激して同様に血管内皮細胞を傷害することが証明された。この培養上澄には TNF- α が含まれているが、一般的に TNF が腫瘍血管内皮に作用し、腫瘍組織を壊死にいたらしめることはすでに動物実験でも認められている。従って LAK 療法においては、LAK そのものの直接的血管内皮細胞傷害能に加え、IL-2 や LAK が産生するサイトカインによる血管内皮細胞への影響など、多くの因子が血管壁の障害に働き、結果として脳転移の増加に関与している可能性が考えられた。われわれの症例では、動注を 9 例に行い、うち 2 例で治療中に太い動脈の閉塞が観察されている。一方、IL-2 や LAK による血管透過性の亢進や血管の破壊が、LAK の血管外への遊走や、腫瘍の阻血性壊死に結びつく可能性もある。従って *in vivo* における LAK や IL-2 の働きは、直接的にあるいはサイトカインの産生を介して、抗腫瘍効果を発揮するのみならず、同時に副作用や合併症の出現にも深く関わっている可能性が示されている。

転移性腎癌に対する systemic LAK 療法の効果規定因子についても諸家により検討がなされている。良好な結果を示唆する因子として、全身状態が良好であることはいくまでもないが、①治療前のリンパ球数が多いこと¹²⁾、②転移部位は肺であること¹³⁾、③Tリンパ球や単球の腫瘍内浸潤が著明なことや、④腫瘍細胞

における MHC-抗原の発現の増強¹⁶⁾ などが検討されている。腎原発巣が残存¹³⁾、骨や軟部組織や脳の転移巣の存在¹³⁾、外科療法以外の前治療（化学療法や放射線療法の既往^{5,13)}）などは LAK 療法の有効率が低い条件として挙げられている。われわれの行っている LAK 動注療法では、対象をあえて従来効果が期待しにくい骨や軟部組織の転移巣を中心に設定したにもかかわらず、良好な結果がえられたが、化学療法を中心とした前治療の既往は治療効果を低下させる因子との印象を受けた。

IFN を作用させると、腫瘍細胞の MHC-クラス I あるいは MHC-クラス II 抗原の発現が増強する、との報告は多い。腎癌細胞においても、IFN- α または IFN- γ による培養で MHC-クラス I 抗原が増強される¹⁴⁾。富田ら¹⁴⁾ やわれわれの *in vitro* の実験において、IFN の前処理により腎癌細胞株の LAK 細胞に対する抵抗性が誘導された。そして用いられた IFN の濃度は IFN の投与により体内で十分に達しうる濃度であることは興味深い。この抵抗性誘導のメカニズムは今のところ解明されておらず、たとえば IFN によるクラス I 抗原発現の増強と LAK 細胞に対する感受性の低下との関連については、相反する結果が報告されており、一定していない^{14,15)}。

IFN による抵抗性の誘導には、腫瘍細胞と IFN との一定時間以上の接触が必要であり、臨床的にも IFN の投与により抵抗性がただちに獲得されると危惧する必要はないが、IFN 長期投与例におけるその可能性については今後検討されるべきであろう。

最後に転移性腎癌の治療における LAK 療法の位置づけに関して、われわれの基礎的、臨床的研究結果にもとづいた、腎癌の治療体系を述べる (Fig. 5)。slow growing タイプで患者の P.S. も良く、転移巣が切除可能ならば外科的切除を行う。また腎原発巣は切除しておくことが必要である。切除不能症例では、

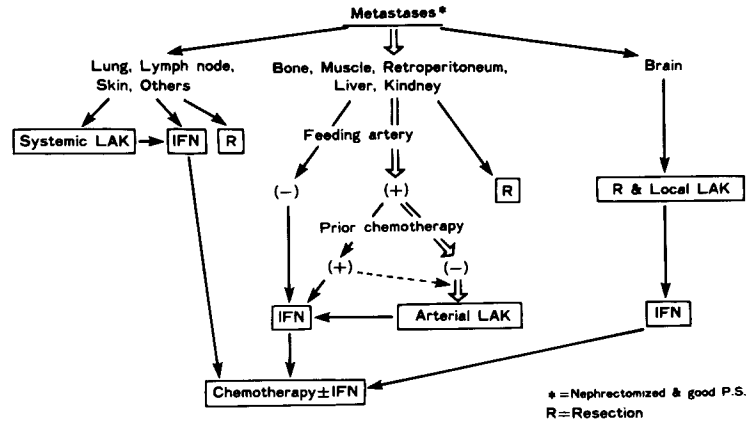


Fig. 5. Paradigm of a treatment order in multidisciplinary therapy including LAK administration for patients with non-resectable renal cell carcinoma. R & Local LAK; Resection of brain metastases followed by local infusion of LAK cells into the cavity

肺やリンパ節転移巣に対し、IFN や LAK 細胞の systemic 投与を行う。しかし、LAK 細胞を投与する場合は原則として IFN 療法に先行させるべきと考えている。systemic LAK 療法では、CR をえるためには大量の IL-2 を併用することが現時点では必要である。無効な場合は、抗癌剤たとえば MTX や 5FU を中心とした抗癌剤の大量投与等も考慮する。骨や肝、あるいは軟部組織転移巣に対しては、もし外科的療法や栓塞術以外の方法が前治療としてなされておらず、かつ動注可能な支配動脈があれば LAK 細胞の動注¹⁶⁾を第一選択とする。しかも可能なかぎり頻回に繰り返す。もし適当な支配動脈がなければ IFN 投与とする。脳転移巣に対しては、脳血管閉塞の破壊と急激な浮腫の可能性があるため LAK 細胞の動注はせず、症状改善のため、なるべく外科的切除を行う。浸潤性ならば glioma に対して行われるごとく¹⁶⁾ 切除腔に LAK の局所注入も検討する。

LAK 療法中は血中サイトカインの変動を測定し、効果を示唆するマーカーとなりえるかどうかを調べる。LAK 療法終了後は脳転移の有無を確認することが必要である。

結 語

転移性腎腺癌の治療として、systemic あるいは局所動注 LAK 療法を行い、その臨床成績を報告した。あわせて LAK 細胞を用いた基礎的研究結果も参考にし、進行性腎腺癌の治療における LAK 療法の位置づけと注意点についても検討を加えた。

1. 動注法により、短時間ではあるが、転移巣へ LAK 細胞を移行させることが可能であった。

2. 低濃度の rIL-2 (10^6 U/day, $2\times$) 併用下の LAK 動注療法では、骨や軟部組織転移を中心とした 9 例、16 転移巣を治療し、8 転移巣に効果 (CR, PR or MR) がえられ、副作用もごく軽微であった。一方 systemic LAK 療法を肺転移中心の 9 例に行ったが、効果は見られなかった。

3. 抗癌剤による前治療は効果を規定する因子の一つと考えられた。また、腫瘍細胞を IFN とともに一定時間培養すると、LAK 細胞の細胞傷害能に対する感受性が低下した。IFN 療法も LAK 療法の効果を規定する因子となりえることが示唆された。

4. LAK 細胞は、in vitro で腫瘍細胞と一定時間培養することにより、IFN- γ や TNF- α を産生した。

5. 手術不能な肺転移巣に対しては、IFN 療法あるいは systemic LAK 療法が適応となる。一方、骨や軟部組織の転移巣に対し、カテーテル留置可能な栄養動脈のある例では LAK 動注療法が、ない例では IFN 療法が適応となる。LAK 細胞自体が自己や同種の血管内皮細胞を傷害することや、TNF- α を産生することから、LAK 療法に関連した脳転移巣の出現に注意する必要がある。

文 献

- 1) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al.: Observation on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cell and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 313: 1485-1492, 1985
- 2) Scheffel U, McIntyre PA and Evatt B: Evaluation of indium-111 as a new high photon

- yield gamma-emitting "physiological" platelet label. *Johns Hopkins Med J* **140**: 285-293, 1977
- 3) Fogh J and Trempe G: New human tumor lines. In: *Human Tumor Cells in Vitro*, edited by Fogh, J., pp. 115, plenum Press, New York, London, 1975
 - 4) 岸本拓治, 福澤陽一郎, 多田 学: 人血管内皮細胞に関する研究 I. 初代細胞培養法の基礎的検討. *島根医大紀* **5**: 23-28, 1982
 - 5) Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* **316**: 889-897, 1987
 - 6) Clark JW, Smith II JW, Steis RG, et al.: Interleukin 2 and lymphokine-activated killer cell therapy: analysis of a bolus interleukin 2 and continuous infusion interleukin 2 regimen. *Cancer Res* **50**: 7343-7350, 1990
 - 7) Everlein TJ, Schoof DD, Jung S-E, et al.: A new regimen of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Arch Intern Med* **148**: 2571-2576, 1988
 - 8) Thompson JA, Lee DJ, Lindgren CG, et al.: Influence of dose and duration of infusion of interleukin-2 on toxicity and immunomodulation. *J Clin Oncol* **6**: 669-678, 1988
 - 9) Wang J, Walle A, Gordon B, et al.: Adoptive immunotherapy for Stage IV renal cell carcinoma: A novel protocol utilizing Periodate and interleukin-2-activated autologous leukocytes and continuous infusion of low-dose Interleukin-2. *Am J Med* **83**: 1016-1023, 1987
 - 10) 中野悦次, 岩崎 明, 瀬口利信, ほか: 進行腎癌に対する lymphokine-activated killer cell および interleukin-2 による併用療法の有用性ならびにその限界. *日泌尿会誌* **82** (3): 395-404, 1991
 - 11) Ellison MD, Povlishock JT and Merchant RE: Blood brain barrier dysfunction in cats following recombinant interleukin-2 infusion. *Cancer Res* **47**: 5765-5770, 1987
 - 12) West WH, Tauer KW, Yannelli JR, et al.: Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Eng J Med* **316**: 898-906, 1987
 - 13) Fisher RI, Coltman CA, Doroshow JH, et al.: Metastatic renal cancer cell treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Am Int J Med* **108**: 518-523, 1988
 - 14) 富田善彦, 木村元彦, 西山 勉, ほか: 腎癌細胞株におけるインターフェロンおよび酸処理による LAK 細胞に対する感受性の変化—腫瘍細胞上におけるクラス I 腫瘍組織適合抗原の発現との関係. *日泌尿会誌* **82** (5): 762-768, 1991
 - 15) DeFries RU and Golub SH: Characteristic and mechanism of IFN- γ induced protection of human tumor cells from lysis by lymphokine-activated killer cells. *J Immunol* **140**: 3686-3693, 1988
 - 16) Hayakawa M, Koyama Y, Williams RD, et al.: Lymphokine-activated killer traffic assay and our preliminary clinical results of regional arterial infusion of lymphokine-activated killer cells for renal cell carcinoma. *Urol Int* **47**: 127-131, 1991
 - 17) Ingram M, Buckwalter JG, Jacques DB, et al.: Immunotherapy for recurrent malignant glioma: an interim report on survival. *Neurosci Res* **12**: 265-273, 1990

(Received on August 19, 1992)

(Accepted on September 14, 1992)

(迅速掲載)